**Копча Василь Степанович. Патогенетичні особливості різних форм шигельозу та оптимізація лікування : дис... д-ра мед. наук: 14.01.13 / Тернопільський держ. медичний ун-т ім. І.Я.Горбачевського. — Т., 2005. — 382арк. — Бібліогр.: арк. 331-382**

|  |  |
| --- | --- |
| |  | | --- | | **Копча В.С.** Патогенетичні особливості різних форм шигельозу та оптимізація лікування – Рукопис.  Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.13 – інфекційні хвороби. – Інститут епідеміології та інфекційних хвороб ім. Л.В. Громашевського АМН України, Київ, 2006.  Вивчено захворюваність дизентерією на сході та заході України, а також її епідеміологічні особливості в умовах пенітенціарної системи. Обстежено 332 хворих на шигельоз, у тому числі 48 із супутньою ВІЛ-інфекцією/СНІДом. Показано, що ВІЛ-інфекція/СНІД навіть при безсимптомному перебігу сприяє формуванню тривалого реконвалесцентного носійства шигел і суттєвішого та затяжного дисбіозу кишок. Доведено доцільність виділення ентероколітної форми шигельозу (у 61,1 % випадків дизентерії Зонне і 22,7 % – Флекснера). Вивчено зміни імунного статусу хворих різного віку. Досліджено глибину і тривалість дисбіозу кишок при шигельозі. Охарактеризовано адгезини, гемаглютиніни й антилізоцимну активність сучасних і музейних штамів шигел та умовно-патогенних мікроорганізмів, виділених від хворих на дизентерію. Встановлено існування внутрішньовидових міжштамових відмінностей збудників і суттєву активацію адгезивних та антилізоцимних властивостей сучасних штамів *S. sonnei*, які за вірулентністю наближаються до *S. flexneri*. Розроблено лікувальний засіб (листя меліси лікарської, трава деревію звичайного, супліддя вільхи сірої та еубіотик ентерол), а також новий високоефективний спосіб терапії хворих на шигельоз за допомогою поєднання перорального використання настою фітопрепаратів та ентеролу з їх черезректальним обпиленням. | |
| |  | | --- | | У дисертаційній роботі встановлено епідеміологічні особливості шигельозу в умовах пенітенціарної системи та патогенетичні відмінності різних його форм, частоту й ступінь ураження тонкої кишки, особливості формування, ступінь і тривалість дисбіозу кишок, роль факторів патогенності (адгезинів, гемаглютинінів та антилізоцимної активності) шигел і умовно-патогенних мікроорганізмів, виділених від хворих. На підставі отриманих даних обґрунтовано нове розв’язання проблеми лікування за допомогою запропонованого засобу для обпилення слизової оболонки товстої кишки, до складу якого входять фітопрепарати (листя меліси лікарської, трава деревію звичайного, супліддя вільхи сірої) та еубіотик ентерол, що дає змогу істотно скоротити тривалість хвороби, уникнути формування затяжного дисбіозу кишок, забезпечити швидку деконтамінацію кишечнику від шигел і запобігти розвитку віддалених несприятливих наслідків недуги.  1. Сучасний рівень захворюваності на шигельоз у східному регіоні України (на прикладі Харківської області) у 6,9-12,5 разу вищий, ніж у західному (Тернопільська область), і не має тенденції до зниження. Співвідношення між шигельозом Флекснера і Зонне у цих регіонах протягом 1999-2004 рр. також відрізнялося і характеризувалося переважанням шигельозу Флекснера на Тернопільщині та Зонне – на Харківщині. У 1996-2001 рр. серед мешканців міст зменшилась значущість харчового шляху і, навпаки, зросла роль побутового розповсюдження шигельозу обох видів.  2. В умовах пенітенціарної системи (у жіночій виправній колонії) шигельоз характеризувався рядом епідеміологічних особливостей:  відсутня чітка сезонність;  у зв’язку з аварійним станом водогінних систем можлива масивна контамінація питної води шигелами з розвитком «нетипових» для шигельозу Зонне водних спалахів;  тісний побутовий контакт в умовах закритого колективу та тривале шигелоносійство, передусім у ВІЛ-інфікованих осіб, створюють практично постійну небезпеку спалахів шигельозу;  довгий «епідемічний хвіст» після групового спалаху шигельозу значною мірою зумовлений багатомісячним реконвалесцентним носійством шигел і тісними побутовими умовами ув’язнених;  реальна можливість як приховування засудженими особами розладів кишечнику, так і симуляції шигельозу.  Усе це підтримує захворюваність, що має ознаки безперервного епідемічного процесу.  3. Серед осіб у I-II клінічній стадії ВІЛ-інфекції шигельоз перебігає не тяжче, ніж у хворих без імунодефіциту, однак вказана фонова інфекція навіть при субклінічній формі дизентерії сприяє формуванню затяжного реконвалесцентного носійства шигел, а також суттєвішому й тривалішому порушенню мікробіоценозу кишок, що прямо корелює з тривалістю носійства шигел.  4. В осіб молодого віку, хворих на шигельоз Зонне і Флекснера, частіше реєструються деструктивні форми проктосигмоїдиту, а у пацієнтів старше 60 років переважає катаральне запалення слизової оболонки прямої кишки. Навіть при субклінічній формі шигельозу у 71,8 % пацієнтів виявляються ознаки проктосигмоїдиту.  5. За даними визначення в сироватці крові протеїну кишечнику, що зв’язує жирні кислоти, у 40 % хворих на шигельоз поряд з товстою кишкою уражається й тонка, що дає змогу виділяти ентероколітну форму цієї недуги. Розвиток такої форми удвічі частіше спричиняють шигели Зонне, ніж Флекснера. Клінічні та копрологічні прояви ентериту вдається виявити тільки в половини хворих з наявністю вказаного маркера.  6. Усі клінічні форми шигельозу завжди супроводжуються дисбіозом кишок: знижується кількість біфідо- і лактобактерій, ешерихій з нормальною ферментативною активністю, збільшується число гемолітичних кишкових паличок, коагулазонегативних стафілококів та інших представників умовно-патогенної флори. Дисбіоз поглиблюється в міру тяжкості недуги. У 17,4 % хворих із субклінічним перебігом шигельозу Зонне встановили дисбіоз кишок I ступеня та у 68,7 % – шигельозу Флекснера – порушення мікробіоценозу I-II ступеня; в усіх хворих з легкою недугою встановили дисбіоз кишок I-II ступеня; у 83,1 % осіб з шигельозом Зонне та 67,2 % – Флекснера з перебігом середньої тяжкості – дисбіоз II-III ступеня; у кожного другого хворого на дизентерію Зонне та в 56,6 % – Флекснера з тяжким перебігом – дисбіоз III-IV ступеня.  7. У гострому періоді шигельозу Зонне й Флекснера середнього та тяжкого ступеня виявлено значні зміни показників імунограми: розбалансованість клітинної ланки, зростання концентрації імуноглобулінів класів М і G та вмісту циркулюючих імунних комплексів, що свідчить про розвиток вторинного імунодефіциту. У хворих старше 60 років зазначені параметри клітинного імунітету більш монотонні, ніж у молодшому віці. Вміст сироваткових імуноглобулінів класів М, G і циркулюючих імунних комплексів протягом усієї хвороби також суттєво не змінюється.  При супутньому компенсованому та субкомпенсованому дисбіозі імунорегуляторний індекс суттєво вищий, ніж при декомпенсованих змінах кишкової мікрофлори, що вказує на взаємозв’язок між порушенням мікробної флори кишечнику та розвитком імунодефіциту.  8. Відзначено прямий зв’язок між тяжкістю шигельозу й тривалістю дисбіозу: навіть через 2 міс. у кожного третього реконвалесцента легкої дизентерії Зонне зберігався дисбіоз кишок I ступеня, у 73,3-76,9 % осіб після шигельозу Зонне та Флекснера з перебігом середньої тяжкості – порушення біоценозу товстої кишки II-III ступеня. У 75,0-83,3 % реконвалесцентів дизентерії Флекснера та Зонне з тяжким перебігом і через 10-12 міс. виявили дисбіоз товстої кишки I-II ступеня, причому у 66,7 % реконвалесцентів старше 60 років у цей час встановили дисбіоз II-III ступеня.  9. За результатами казеїнолітичної проби встановлено різний ступінь температурної інактивації бактерійних протеїназ. Термолабільні ферменти домінували при I, термостабільні – при IV ступеню дисбіозу.  10. Шигели Зонне і Флекснера мають ряд факторів патогенності: адгезини й антилізоцимну активність, а клінічні штами *Enterobacter cloacae*, *Proteus* і *Klebsiella*, які виділені від хворих на шигельоз, – гемаглютиніни.  Існують внутрішньовидові міжштамові відмінності збудників, виділених від хворих на дизентерію. Низько- та високоадгезивні шигели обох видів становлять відповідно 23,2 і 15,8 % від усіх штамів *S. sonnei* та 20,6 і 26,5 % – *S. flexneri*, а середньоадгезивні – відповідно 61,0 і 52,9 %.  Середній і високий ступінь адгезивності властивий штамам, в яких виявлені гемаглютиніни: 87,6 % штамів протеїв, 52,9 % – клебсієл і 45,5 % – ентеробактерів.  11. Сучасні штами *S. sonnei* стають більш адгезивними, про що свідчить наближення середнього показника адгезії, індексу адгезивності та коефіцієнту участі еритроцитів в адгезивному процесі свіжовиділених представників виду *S. sonnei* до відповідних значень для *S. flexneri*. Антилізоцимна активність теперішніх шигел Зонне також достовірно вища від тих, що циркулювали в Україні у 1960 р.: (3,13±0,58) проти (1,88±0,47) мкг, а шигел Флекснера, навпаки, – нижча: (4,04±0,62) проти (7,27±1,11) мкг. Це вказує на загальне зростання вірулентності теперішніх штамів *S. sonnei* та деяке ослаблення – *S. flexneri*, що згладжує встановлені раніше відмінності між цими видами.  Ступінь тяжкості недуги прямо залежить від показників адгезивності та антилізоцимної активності шигел.  12. Пероральне застосування настою з листя меліси лікарської, трави деревію звичайного та суплідь вільхи сірої, а також ентеролу ефективне при шигельозі легкого ступеня: швидше, порівняно з пацієнтами, які такої терапії не отримують, зникають клінічні прояви недуги, нормалізується мікробіоценоз товстої кишки.  13. При гострому шигельозі Зонне і Флекснера середнього й тяжкого ступеня поєднання перорального застосування вказаного настою та ентеролу з обпиленням слизової оболонки товстої кишки аерозолем апробованих фітопрепаратів на фоні фуразолідонотерапії суттєво пришвидшує клінічне одужання та нормалізацію ректороманоскопічної картини.  Черезректальне введення порошку ентеролу у вигляді аерозолю забезпечує швидку й ефективну колонізаційну перевагу нормофлори.  14. Комплексне застосування настою з листя меліси лікарської, трави деревію звичайного, суплідь вільхи сірої та ентеролу, а також черезректальне обпилення сумішшю цих фітопрепаратів і еубіотика на фоні традиційної терапії з використанням фуразолідону приводить до значнішого скорочення тривалості шигельозу, швидшої нормалізації ректороманоскопічної картини, деконтамінації кишечнику від шигел, відновлення індигенної автофлори товстої кишки, зменшення кількості умовно-патогенних мікроорганізмів і до кращих віддалених результатів. | |